

トピックス

I. 疫学・原因・遺伝子異常
3. 胃癌の病理分類と分子診断

西倉 健 渡辺 英伸 味岡 洋一 渡辺 玄

要 旨

胃癌のほとんどを占める腺癌は、1) 組織学的に分化型腺癌と低分化型腺癌とに分類され、これら組織型と肉眼形態および発育進展様式との間には高い相関性がある。2) また異型度によって低異型度癌と高異型度癌とに分類され、両者間で生物学的悪性度やp53異常などに差がみられる。3) さらにムチンコア蛋白の同定により、大きく胃型、胃腸混合型、小腸型に形質分類される。従来、腸型形質と考えられてきた分化型腺癌の中にも少なからず胃型形質癌が存在し、腸型形質癌とは異なった組織形態や発育様式および分子生物学的背景を呈する。

〔日内会誌 94：16～24，2005〕

Key words：胃癌，組織型，異型度，粘液形質

はじめに

胃癌は、同じ消化管でも大腸癌などに比べ多様な病理組織像を呈することが知られている。近年、粘液形質マーカーなどの分子病理学的手法の導入により、胃癌の病態解明に新たな展開がみられている。本稿では胃癌の分類と分子病理学的診断について組織型、異型度、粘液形質の3つの観点から、自験例データを交えつつ概説してみたい。

1. 胃癌の組織型分類

1) 胃癌の組織型分類と発育・進展様式

本邦における胃癌の組織型は、日本胃癌学会

にしくら けん，あじおか よういち：新潟大学大学院医歯学総合研究科細胞機能講座分子・病態病理学分野

わたなべ ひでのぶ：新潟大学名誉教授

わたなべ げん：新潟大学大学院医歯学総合研究科遺伝子制御講座分子・診断病理学分野

により制定された胃癌取扱い規約¹⁾の中で、表1のように分類されている。胃癌のほとんどを占める腺癌は一般型に、それ以外は特殊型に分類され、枝分かれのほとんど無い簡潔かつ実践的な組織分類が採用されている。なお規約では組織型の他に、深達度(粘膜 m，粘膜下層 sm，固有筋層 mp，漿膜下層 ss，漿膜露出 se，他臓器浸潤 si)，癌間質量の過多(髄様型 medullary type，中間型 intermediate type，硬性型 scirrhous type)や癌の浸潤増殖様式，脈管侵襲の程度などの病理学的諸因子に関しても評価・記述法が定められている。一般型胃癌すなわち胃腺癌は、大きく分化型と低(未)分化型とに分類される。これら組織型と肉眼形態および発育進展様式との間には高い相関性が知られている。

管状腺癌や乳頭腺癌は分化のよい癌で、組織学的に癌細胞による明瞭な腺管形成が認められる。高分化型管状腺癌(tub1)では腺管構造の歪みが軽度で複雑な分岐を示さないのに対して、中分化型管状腺癌(tub2)では異常分岐や腺管同士の吻合が目立ち篩状構造 cribriform pattern

表 1. 胃癌の組織型分類

一般型 Common Type	
乳頭腺癌	Papillary adenocarcinoma (pap)
管状腺癌	Tubular adenocarcinoma (tub)
高分化型	well differentiated type (tub1)
中分化型	moderately differentiated type (tub2)
低分化腺癌	Poorly differentiated adenocarcinoma (por)
充実型	solid type (por1)
非充実型	non-solid type (por2)
印環細胞癌	Signet-ring cell carcinoma (sig)
粘液癌	Mucinous adenocarcinoma (muc)
特殊型 Special Type	
腺扁平上皮癌	Adenosquamous carcinoma
扁平上皮癌	Squamous cell carcinoma
カルチノイド腫瘍	Carcinoid tumor
その他の癌	Miscellaneous carcinomas

(癌胞巣の中に幾つかの管腔様空隙が形成される構造)も観察されやすい。また乳頭腺癌 (pap) は乳頭状の多分岐状構造が特徴であるが管状腺癌と混在することもあり。一般にこれら分化型腺癌は限局性の発育を遂げやすく、肉眼型は隆起型や限局潰瘍型を呈することが多い。粘膜が残存している場合には、癌腺管の連続的な発育・進展により胃小区模様の模倣がみられ顆粒状・脳回状・絨毛状・結節状などと形容される表面性状を示し、また色調は間質の血管増生を反映して赤色調(ホルマリン固定材料では茶褐色調)を呈することが多い。陥凹性病変の場合には周堤は波状ないし花卉状で反応性隆起を伴うことが多い(図1)。局所転移様式は静脈侵襲が多く、肝への遠隔転移を来しやすいが腹膜播種は少ないことが知られている。

一方、低分化型腺癌は腺管形成に乏しく大小さまざまな癌胞巣が認められる。充実型 (por1) では癌細胞が集簇し髄様 (medullary) に増生するため、むしろ分化型腺癌に類似した肉眼形態や発育様式がみられる。しかし非充実型 (por2) では単離した癌細胞や癌胞巣がびまん性に存在し、浸潤性の発育を遂げやすく、肉眼型は浸潤潰瘍型もしくはびまん浸潤型を呈することが多い。間質には多くの繊維芽細胞が誘発され硬性

癌 (scirrhous carcinoma) となり易い。また印環細胞癌 (sig) は豊富な粘液を貯留した癌細胞が個々ばらばらに存在し、低分化型腺癌と混在することもあり。粘膜が残存している場合には、癌が既存の腺管を破壊しながら発育進展することにより、非癌部との境界には明瞭な段差が形成されやすく、また癌に取り残された領域は非癌島 (いわゆる Insel) として認められる (分化型腺癌でも非癌島がみられることがあるが、通常 1mm 以下の大きさで病変辺縁に限局する)。色調は退色調で光沢感が失われる (図1)。局所転移様式はリンパ管侵襲が多く、リンパ節・卵巣 (Krukenberg 腫瘍)・肺 (lymphangitis carcinomatosa)・骨などへの遠隔転移の他、腹膜播種を来しやすいことが知られている。

2) 胃癌分類の国際比較

本邦では臨床診断技術が高く早期発見・早期治療が広く行われることから、臨床的にも病理学的にも粘膜内癌の概念が確立している。一方欧米諸国では未だに早期癌の経験例数が不足していることもあり、癌は全身性疾患との概念が根強く、粘膜間質か粘膜下層に浸潤して初めて癌と診断される。粘膜内癌のうち明らかな浸潤所見を示さないものは癌とは見なされずに、異形成 dysplasia や腺腫 adenoma と診断される。し

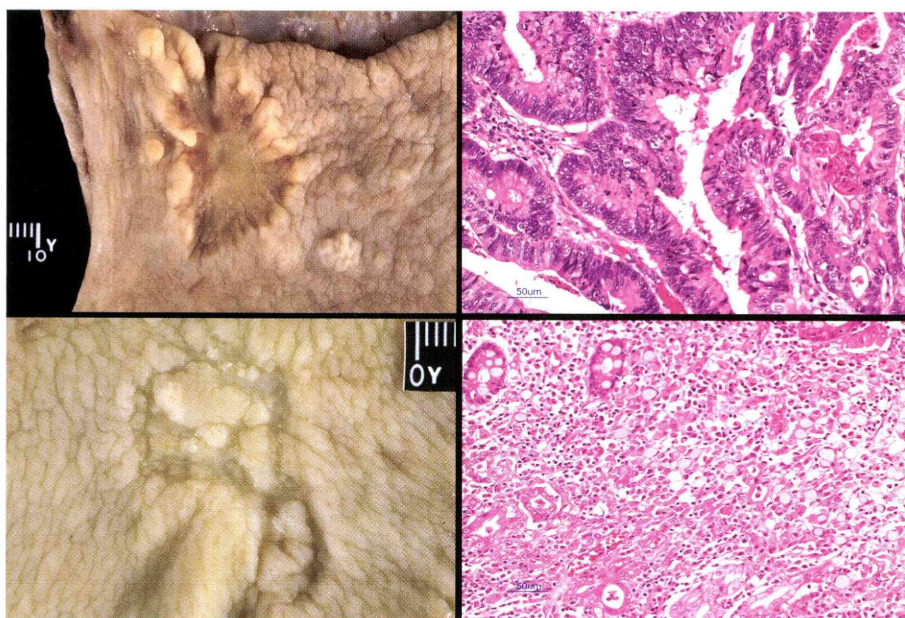


図 1.

上段, 左 分化型腺癌の肉眼像. 胃前庭部前壁側にみられた 28×18mm の O-IIc 型早期癌. 境界辺縁は波状で反応性隆起を伴う. 陥凹面は顆粒状で褐色調の表面性状を呈する.

上段, 右 同癌(上段, 左)の組織像. 明瞭な腺管形成がみられ構造異型を伴う. 核は腫大し大小不同や極性の乱れが目立つ. 深達度 m の高異型度, 高分化型腺癌 (tub 1) (HE 染色, 10×20).

下段, 左 低分化型腺癌の肉眼像. 胃体部小弯～後壁側にみられた 30×23mm の O-IIc 型早期胃癌. 周囲粘膜とは明瞭な段差によって境界される. 陥凹面は退色調で胃小区模様はみられないが, 大小不同の粘膜島 (Insel) が形成されている.

下段, 右 同癌(下段, 左)の組織像. 微小管腔を呈する腺癌が印環細胞を混じびまん性に浸潤している. 取り残された非癌腺管が散見される. 深達度 m の非充実型低分化型腺癌 (por 2, sig) (HE 染色, 10×20).

たがって明らかな浸潤癌症例であっても, 生検組織検査のように粘膜下層組織が十分に採取されない場合には異形成ないし腺腫と術前判定されることになる. すなわち同じ病変組織でありながら生検材料と手術材料とで診断が食い違うという, 大きな矛盾が生じ得る. その一方で印環細胞癌については粘膜内であっても癌と判定されるなど, 我々の立場からみると一貫性に欠けた点が目立つ. また本邦では同一病変に複数の組織型が混在する場合は量的に優勢な組織像を記載することになっているが, 欧米諸国では予後により強く影響するとの考え方から, 量的に劣勢であってもより分化度の低い組織型を採

用するなどの違いもある. 近年になり国際間での消化管腫瘍診断基準の統一を図るべく Vienna 分類²⁾が提唱された. この分類では上皮性病変が 5 段階に区別され, 腫瘍性病変はカテゴリー 3, 4, 5 に分類される. その内カテゴリー 4 は non-invasive high-grade neoplasia と位置づけられ, 高異型度腺腫, 異形成, 粘膜内癌, および浸潤癌疑いの各病変が包括されている. これにより, 完全合意には至っていないものの, 国際間での診断一致率は以前よりも高くなりつつある. なお日本胃癌学会によって胃癌取扱い規約の英訳, スペイン語訳, 独訳が行われるなど, 広く海外への普及活動が積極的に行われていることを付

表 2. 低異型度癌と高異型度癌の鑑別

組織所見	異型度分類	
	低異型度癌	高異型度癌
腺管（構造）異型		
腺管配列	規則的～不規則	不規則
異常分岐・吻合	軽度～中等	中等～高度
細胞（核）異型		
偽重層	≤細胞質の 2/3	細胞質の 2/3 <
N/C 比（%）	50～80	70～95
極性の乱れ	軽度	中等～高度
染色質	点状～均一明調	粗大点状～均一暗調
核形状	紡錘形～腫大紡錘形	円形～卵円形
核多形性	軽度	中等～高度
核短径（μm）	5～6.5	6～8.5
核小体	青色～好酸性，≤2.5μm	好酸性，2.5μm <
Ki67 陽性細胞分布*	79.7%（47/59）が局限性	84.4%（65/77）がびまん性
p53 タンパク過剰発現**	32.2%（19/59）	59.7%（46/77）

* Ki67：MIB1, mouse monoclonal, 1：50, DAKO, Denmark

** p53：PAb1801, mouse monoclonal, 1：200, Oncogene Science, USA

け加えておく。

2. 胃癌の異型度分類

1) 低異型度癌と高異型度癌

胃癌のうち分化型腺癌は異型度特に細胞異型の観点から低異型度癌と高異型度癌とに分類され³⁾、両者は概ね表2に示すような特徴を示す。

低異型度癌は腫瘍径が小さい場合に多くみられる（粘膜内癌の41%，sm癌の11%）が漿膜浸潤する場合もある。癌細胞はN/C比が比較的低く極性の乱れも軽度である。核は紡錘形～腫大紡錘形で多形性が目立たないことが多い（図2）。細胞増殖能マーカーであるKi67免疫染色（MIB1, mouse monoclonal, 1：50, DAKO, Denmark）を行うと、陽性細胞は79.7%（47/59）の症例で巣状分布、すなわち増殖帯形成がみられる。またp53免疫染色（PAb1801, mouse monoclonal, 1：200, Oncogene Science, USA）では、32.3%（19/59）にタンパク過剰発現が認められる（図2）。なおp53タンパクは野生型 wild typeよりも半減期の長い変異型 mutant typeが検出されやすいが、市

販抗体の種類によって認識するエピトープが異なるので注意が必要である。タンパク過剰発現の判定は病変部における陽性細胞のびまん性ないし巣状分布をもってなされる。

低異型度癌と高異型度腺腫との鑑別がしばしば問題となる場合があるが、まず低異型度癌では腺腫ほどにパネート細胞分化は多くみられない。そして低異型度癌では核が腫大し、染色質は腺腫でみられるような繊細なパターンを失い粗となり、小さいながら核小体も観察されるようになる。またゴルジ野が消失する傾向が強い。さらに、高異型度腺腫におけるp53蛋白過剰発現率は1.5%（1/65）と極めて低く、両者の鑑別に有用な指標の1つとなり得る。

一方、高異型度癌は通常の進行胃癌で一般的にみられる（進行癌の98%，sm癌の89%）。腺管には異常な分岐や吻合などの構造異型が目立ち、癌細胞はN/C比が高く偽重層や極性の乱れが高度である。核は円形～卵円形で多形性があり、好酸性で大型の核小体を有する場合が多い。Ki67陽性細胞は84.4%（65/77）で腺管全長に渡りびまん性に分布し、低異型度癌のように限局性の

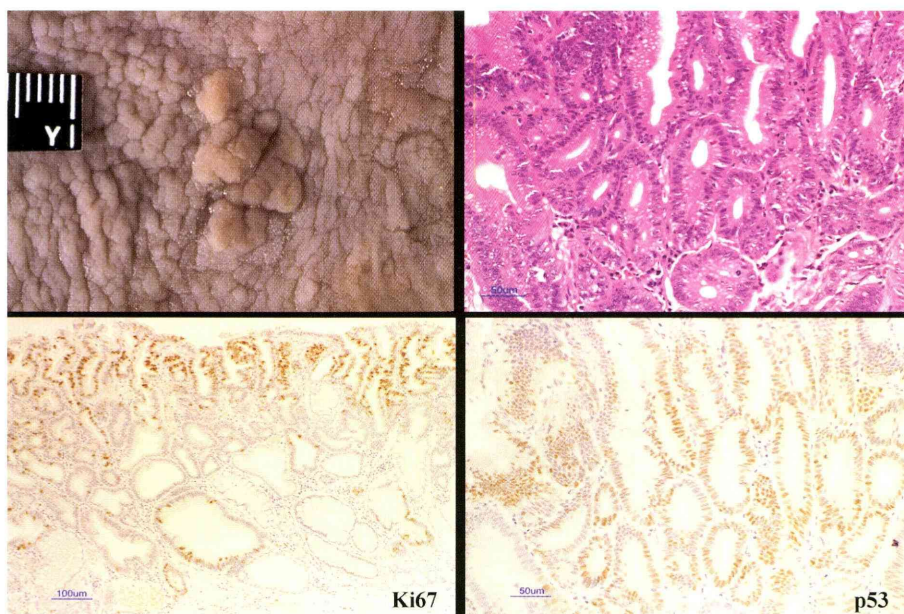


図 2.

上段, 左 低異型度癌の肉眼像. 胃体部小弯側にみられた 14×7×2mmの O-IIa型早期癌. 大小不同の褐色調の結節が, 一部癒合しながら集簇している.

上段, 右 同癌の組織像. 分化度の良い腺管から構成されるが, 若干の構造異型を伴う. 偽重層がみられ, パネート細胞への分化が不明瞭で, 腫大核が目立つ(HE染色, 10×20).

下段, 左 Ki67 陽性細胞は主として癌巢上部に帯状に分布し増殖帯を形成している(Ki67 免疫染色, 10×10).

下段, 右 癌巢にはびまん性にp53 タンパク過剰発現が認められる(p53 免疫染色, 10×20).

増殖帯を形成する頻度は低い. p53 タンパク過剰発現率は 59.7% (46/77) に昇り低異型度癌に比べ有意に高率である.

2) 異型度と生物学的悪性度

低異型度癌と高異型度癌は形態のみならず生物学的な振る舞いも大きく異なる. 一般に低異型度癌は発育進展速度が緩やかで局所および遠隔転移の頻度は低い. 早期胃癌 100 例および進行胃癌 36 例を対象とした検討では, 低異型度癌のリンパ管侵襲率は 5.1% (3/59), 静脈侵襲率は 3.4% (2/59), リンパ節転移率は 6.3% (3/48) といずれも低率である. これに対して高異型度癌ではリンパ管侵襲率 57.1% (44/77), 静脈侵襲率 29.9% (23/77), リンパ節転移率 52.1% (37/71) といずれも有意に高値を示し対照的な結果となっ

ている. このように生物学的悪性度の異なる両者を区別することは, 臨床的にみても意義のある分類法と言えよう.

3. 胃癌の粘液形質分類

1) 粘液形質の判定法と頻度

かつてLaurenら⁴⁾は胃癌を, 腸型 intestinal type とびまん型 diffuse type に 2 分類した. これは概ね分化型癌と未分化型癌とに相当するが, 命名法の根底には前者は腸上皮化生を経て発生する腸型形質の癌, 後者は腸上皮化生を経ずに萎縮固有胃粘膜から発生する癌, との考え方がうかがえる. しかしながら 1990 年代に入ると粘液の主成分たるムチンに関する構造解析が進み, ム

表 3. 粘液形質同定に有用なマーカー

粘液形質	マーカー	抗体	染色様式	特異性
胃型（腺窩上皮型）	MUC5AC	CLH2, 1 : 100, mouse monoclonal, Novocastra, UK	細胞質	胃腺窩上皮
	HGM	45M1, 1 : 50, mouse monoclonal, Novocastra, UK	細胞質>細胞膜	
胃型（幽門腺型）	MUC6	CLH5, 1 : 100, mouse monoclonal, Novocastra, UK	細胞質	胃幽門腺, 噴門腺, 頸部粘液細胞（副細胞）, Brunner 腺, 偽幽門腺
	M-GGMC-1	HIK1083, 1 : 50, mouse monoclonal, Kanto Chem, Jpn	細胞質>細胞膜	
腸（杯細胞）型	MUC2	Ccp58, 1 : 500, mouse monoclonal, Novocastra, UK	細胞質	杯細胞（～前駆細胞）
小腸型	CD10	56C6, 1 : 200, mouse monoclonal, Novocastra, UK	細胞膜>>細胞質	刷子縁

チンコア蛋白（MUC）に対するモノクローナル抗体が広く利用されるようになり，胃癌の粘液形質について詳細な検討が可能となった．これにより分化型胃癌の中にも胃型形質を有する癌が少なからず存在し，特徴的な形態や発育様式を呈することがわかってきた⁵⁻⁷⁾．

これまでの文献報告や自験例の検討結果から，粘液形質判定には表3に示すようなマーカーが必須と考えられる⁸⁾．すなわち，1) 胃腺窩上皮型マーカーとして，MUC5ACとHuman gastric mucin（HGM）が有用である．従来用いられていたGalactose oxidase-Schiff染色は反応性が不安定なことから信頼性は低い．2) 胃幽門腺型マーカーとしてM-GGMC-1やMUC6染色が有用である．M-GGMC-1はParadoxical concanavalin AIIIレクチン染色とほぼ同様の染色態度を示し，MUC6はより幼若な細胞にも陽性となる傾向がある．3) 腸（杯細胞）型形質の同定にはMUC2染色が有用である．従来用いられていたAlcian Blue染色，High iron diamine染色は，粘液の末端糖鎖を認識するため偽陽性や偽陰性が生じやすい．4) 小腸型形質は刷子縁を有する小腸型吸収上皮の存在が必須である．CD10は本来幼若リン

パ球に出現するリンパ球表面マーカーであるが，腎尿細管や腸管の刷子縁にも反応性を有することから小腸型腺管刷子縁の同定に利用できる．ただし染色性が弱い傾向があるので注意が必要である．これら粘液形質マーカーの組み合わせにより，胃癌を胃型，胃腸混合型（胃型優位と腸型優位に亜分類），小腸型に大きく形質分類することが可能である．

胃癌における粘液形質別頻度は年代や報告者によりばらつきがあるが，用いた形質マーカーの種類や数あるいは陽性反応のカットオフ値（筆者等を含めて多くは5%を採用）の違いが主たる原因と考えられる．しかし概ね，純粋な胃型形質癌の頻度は約15～30%程度と報告されている．自験例の分化型早期胃癌176例を対象に粘液形質判定を行った結果，頻度の高い順に胃腸混合型49%（胃型優位25%，腸型優位24%），小腸型32%，胃型19%となっている．混合型を含めて胃型形質優位な癌は19+25=44%に昇り，従来intestinal typeと同義に考えられていた分化型腺癌の中にも，多くの胃型形質癌が含まれることが明らかである．

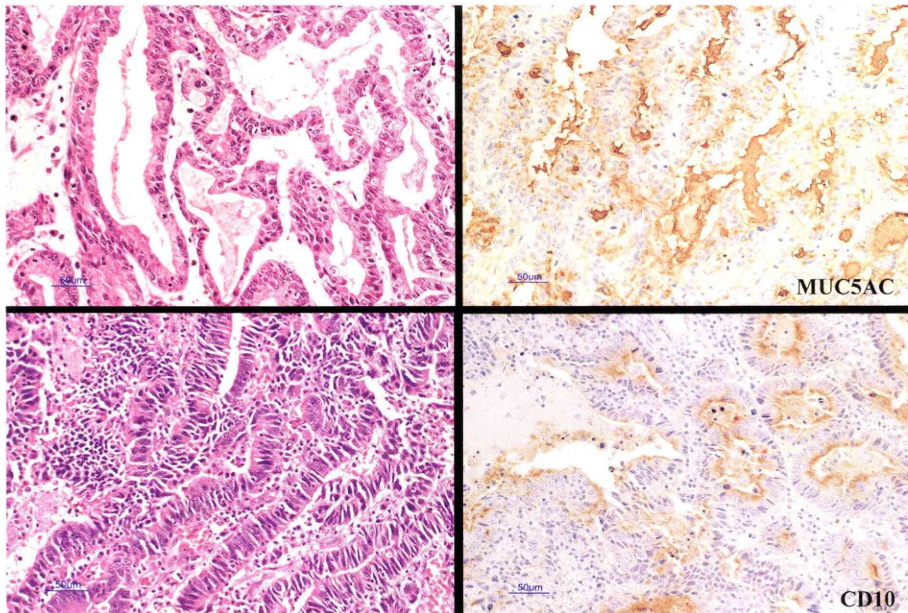


図 3.

上段, 左 胃型形質の高分化型腺癌. 胃腺窩上皮に類似した乳頭状の腺管増生が目立ち, 構成細胞は明調である (HE染色, 10×20).

上段, 右 細胞質には胃型形質粘液のびまん性発現を認める (MUC5AC免疫染色, 10×20).

下段, 左 腸型形質の高分化型腺癌. 腸上皮に類似した直線的な構造がみられ, 構成細胞は暗調である (HE染色, 10×20).

下段, 右 CD10 免疫染色にて癌腺管腔側に明瞭な刷子縁が同定される (CD10 免疫染色, 10×20).

2) 粘液形質別にみた癌の特徴

一般に胃型形質癌 (腺窩型, および幽門腺型の上部) では, 組織形態が胃固有腺窩上皮に類似し乳頭状の腺管増生がみられる. 構成細胞の細胞質は明るく透明ないし弱好酸性である. 細胞質にはMUC5ACないしHGMが陽性である (図3). また幽門腺型では胃幽門腺に類似した構造が認められ, 構成細胞は立方状で明るい細胞質を有する. 特に低異型度の場合には非腫瘍性幽門腺との鑑別に注意を有する場合があるが, 核は腫大し配列の乱れを伴い核小体は明瞭なことが多い. 肉眼的には褐色調が弱くかつ癌の境界部が不明瞭になる傾向があり低異型度癌では特にそうである.

一方腸型形質癌では, 腸上皮化生腺管に類似

した直線的な構造が目立つ. 細胞質は暗調で好酸性が強く, 杯細胞への分化がみられる. 完全腸型 (小腸型) では刷子縁構造がみられるが, 不明瞭な場合もありCD10 陽性で明らかになることもある (図3). なお胃底腺領域に発生する低異型度小腸型形質癌は, 腺管の分枝や異常吻合などの構造異型によってかろうじて癌と判定可能であり, 肉眼的にも境界が不明瞭になりやすく注意が必要である.

粘液形質と生物学的悪性度の相関に関しても研究が進み, 特に胃型形質を有する癌や乳頭状構造を呈する癌は脈管侵襲頻度やリンパ節転移頻度が高いとの研究成果が近年多く報告されている^{9,10)}. しかし胃型と腸型との間で生存率に有意差を認めなかったとの報告もあり¹¹⁾, 結論には

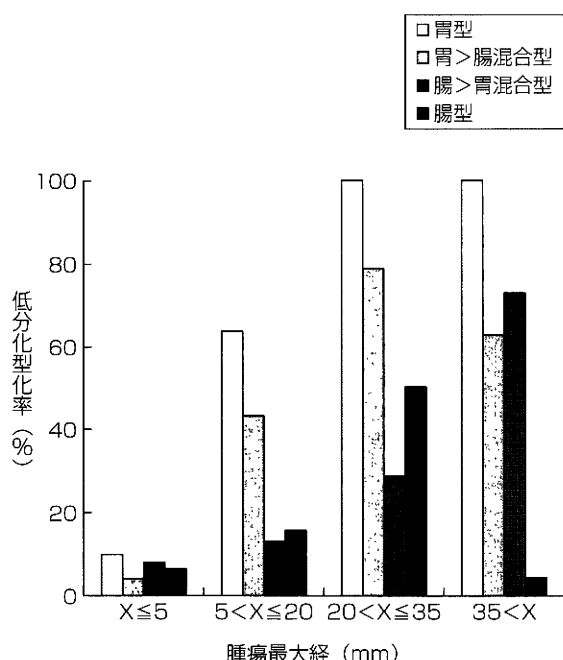


図4. 分化型早期胃癌における組織型変化の頻度（低分化型化率）と粘液形質および腫瘍径との関係

至っていない。

3) 粘液形質と組織型との関係

一般に微小胃癌では低分化型腺癌が希で分化型腺癌が主体を占め、癌の発育進展にしたがって低分化型腺癌の割合が増加する現象は以前から知られていた。これらの現象は、発生初期には多くの癌が分化型腺癌として組織発生し、発育・進展に伴い低（未）分化型に組織型変化を来すと考えると理解しやすい。自験例早期胃癌284例について、分化型腺癌の中に低分化型腺癌成分が混在する頻度（低分化型化率）を検討してみると、腫瘍（最大）径の増大につれて低分化型化率が増加することが明らかである（図4）。またsm癌において粘膜内に低分化型化がみられた症例の96.6%（28/29）は粘膜下層でも引き続き低分化型化がみられることから、低分化型化の場合は粘膜内に主座があると考えられる。次にこれを粘液形質別にみると、胃型形質癌は腸型形質癌に比べ有意に低分化型化が高率であり（32.3% vs 7.9%, $p < 0.01$ ）、胃腸混合型形質癌の

中でも、胃型形質優位群は腸型形質優位群に比較して低分化型化率が高い傾向にある（34.0% vs 23.3%）（図4）。以上より胃型形質を有する分化型腺癌の多くは粘膜内癌の段階から低分化型腺癌に組織型変化を遂げやすく、それに対して腸型形質癌では組織型変化をほとんど伴うことなく発育・進展して行くことが推定される。

組織型変化の機序として、代表的な細胞接着因子の1つであるE-cadherin遺伝子の異常が想定されている¹²⁾。自験例胃癌197病変を対象に変異E-cadherin蛋白(Δ9-1, rat monoclonal, 1:20, Connex GmbH, Germany)発現を検討してみると、低分化型を呈した症例は純粋分化型癌に比べ変異蛋白発現が有意に高率であり（30.8% vs 10.3%, $p < 0.01$ ）、また胃型形質癌は腸型形質癌に比べ有意に高率であった（19.4% vs 2.7%, $p < 0.01$ ）。すなわちE-cadherin異常に伴う細胞同士の接着性減弱が癌の低分化型化の一因になっている可能性が高い。これ以外にも粘液形質別に異なる遺伝子異常が幾つか想定されており¹³⁾、今後のさらなる展開が期待される。

おわりに

胃癌の分類と分子病理学的診断について、組織型、異型度、粘液形質の各観点から概説した。近年の分子生物学の目覚ましい進歩と相まって、胃癌の病理組織像や生物学的特性の多様性がクローズアップされている。すなわち胃癌にもそれぞれの個性があることが明らかにされつつある。これら複雑な胃癌の病態をグローバルに理解するため、系統立った病理分類の確立と理解が不可欠と言えよう。

文 献

- 1) 日本胃癌学会編：胃癌取扱い規約。第13版，金原出版，東京，1999。
- 2) Schlemper RJ, et al: The Vienna classification of gastrointestinal epithelial neoplasia. Gut 47: 251-255, 2000.
- 3) 渡辺英伸，他：微小胃癌からみた胃癌の発育経過。胃と

- 腸 27:59-67, 1992.
- 4) Lauren P: The two histological main types of gastric carcinoma. *Acta Pathol Microbiol Scand* 64: 31-45, 1965.
 - 5) Tatematsu M, et al: Gastric and intestinal phenotype expression of human stomach cancers as revealed by pepsinogen immunohistochemistry and mucin histochemistry. *Acta Pathol Jpn* 40: 260-270, 1990.
 - 6) Kushima R, Hattori T: Histogenesis and characteristics of gastric-type adenocarcinomas in the stomach. *J Cancer Res Clin Oncol* 120: 103-111, 1993.
 - 7) 西倉 健, 他: 胃型分化型腺癌の判定基準と病理学的特徴. *胃と腸* 34: 495-506, 1999.
 - 8) 渡辺 玄, 他: 胃型の高分化型早期胃癌の病理学的特徴. *胃と腸* 38(5): 693-700, 2003.
 - 9) 廣田映五, 他: 胃癌の組織型と予後. *胃と腸* 26: 1149-1157, 1991.
 - 10) Koseki K, et al: Distinction of differentiated type aerly gastric carcinoma with gastric type mucin expression. *Cancer* 89: 724-732, 2000.
 - 11) 下田忠和, 他: 胃癌の病理学的研究の進歩と臨床との接点. *胃と腸* 38(1): 43-56, 2003.
 - 12) Endoh Y, et al: The common 18-base pair deletion at codons 418-423 of the E-cadherin gene in differentiated-type adenocarcinomas and intramucosal precancerous lesions of the stomach with the features of gastric foveolar epithelium. *J Pathol* 189: 201-206, 1999.
 - 13) 服部隆則, 他: 胃型ならびに腸型腺癌の遺伝子変化一組織発生と進展を考慮して. *胃と腸* 34: 527-537, 1999.
-